

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **57-040495**
 (43)Date of publication of application : **06.03.1982**

(51)Int.CI. C07G 7/00
 A61K 7/00

(21)Application number : **55-116337** (71)Applicant : **ICHIMARU BOEKI KK**
 (22)Date of filing : **25.08.1980** (72)Inventor : **MATSUI KENJI
 ANDO YUTAKA**

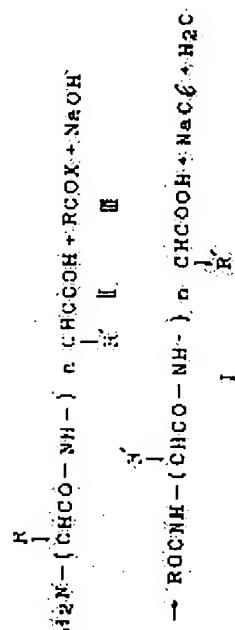
(54) FAT-SOLUBLE SILK PEPTIDE AND COSMETIC CONTAINING THE SAME**(57)Abstract:**

NEW MATERIAL: A compound of formula I (R is aliphatic or aromatic carboxylic acid residue; R' is alkyl; n is 2W200).

EXAMPLE: A stearoyl-silk peptide compound.

USE: A fat-soluble cosmetic.

PROCESS: A silk peptide of formula II is reacted with a carboxylic acid halogenide or formula III (X is Cl or Br) in an alkaline solution, e.g. NaOH, at 40W80°C. The reaction solution is then acidified to remove the unreacted silk peptide and solvent by the filtration to afford the compound of formula I. The resultant compound of formula I will dissolve well in various vegetable oils, mineral oils and various esters of fatty acids and further in esters of higher fatty acids, e.g. stearic acid or palmitic acid. The coloring tendency is remarkably reduced, and the stability is improved. The skin beautifying and whitening effect can be expected by the sufficient inhibitory action on tyrosinase activity.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭57-40495

⑬ Int. Cl.³
 C 07 G 7/00 識別記号 庁内整理番号
 A 61 K 7/00 6956-4H
 7432-4C ⑭ 公開 昭和57年(1982)3月6日
 発明の数 2
 審査請求 有

(全 5 頁)

⑮ 脂溶性シルクペプタイド及びそれを含有した
化粧料

⑯ 特 願 昭55-116337
 ⑰ 出 願 昭55(1980)8月25日
 ⑱ 発明者 松井建次

岐阜市加野1667番地の7

⑲ 発明者 安藤裕
大垣市三塚町998番地

⑳ 出願人 一丸貿易株式会社
岐阜県山県郡高富町高富337番
地

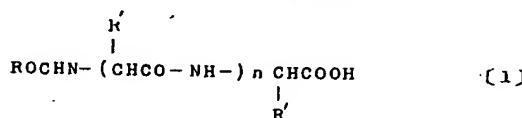
明細書

1. 発明の名称

脂溶性シルクペプタイド及びそれを含有した化粧料

2. 特許請求の範囲

1. シルクペプタイドの一般式が



(式中 R は脂肪族又は芳香族カルボン酸残基を表わし、R' はアルキル基を示す。) で示される脂溶性シルクペプタイド。

2. 一般式 (1) で示される特許請求の範囲第1項記載の脂溶性シルクペプタイドを含有した化粧料。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、シルクプロテインを構成しているセリシンとフィブロインの構造上から酸分解、アルカリ分解、酵素分解などによつて加水分解して得られた一般式 (1) 中の n が 2 ~ 200 のシル

クペプタイドに脂肪族カルボン酸ハログナイト、芳香族カルボン酸ハログナイトなどを用いて、その有機酸アシル結合により得られた脂溶性シルクペプタイド及びこれを含有した化粧料に関するものである。

従来から、絹繊維を用いて、これを化粧料に応用する研究は數多くなされてきている。その応用にあたつては、絹繊維をあらかじめ、塩酸、硫酸、リン酸などの濃い酸類を用いて煮沸処理し、絹繊維を構成する蛋白質 (セリシン、フィブロイン) を分解させて生ずる混合アミノ酸を主体としたものとか、中性濃厚塩類溶液 (例えば、ローダンソーダ、硝石灰など) 又は、金属性アルカリ溶液 (例えば、銅アンモニア溶液) などの適当な分散剤を用いて、処理しているものがある (特公昭 25-3733、及び特公昭 25-4947)。

これらのものは水に可溶性であるが、これらとは異なり、水に不溶、油にも不溶な紡粉末が、絹繊維をアルカリ土類金属の水酸化物での処理で得られている (特公昭 40-2490)。

シルクペプタيدの化粧料への応用については、本発明者に特公昭54-138131、特公昭54-138132などがあり、これらも先に説明しましたように水にも油にも不溶な糊粉末と水に可溶又は分散するものであり、従来のシルクペプタيدは全て油に不溶なものであった。

したがつて、欠点としては、シルクペプタيدの従来の化粧品類への応用(配合)についてみれば、セリシン及びフィブロイン又はそれらの加水分解されたペプタيدは共に化粧品類に主として用いられる液状油脂類(オリーブ油、ヒマシ油、ヤシ油、その他の各種植物油)、流動パラフィン、ワセリン、セレシンなどの鉱物油、ミリスチン酸イソプロピル、バルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等々の脂肪酸エステル類には殆んど溶けなかつたことである。

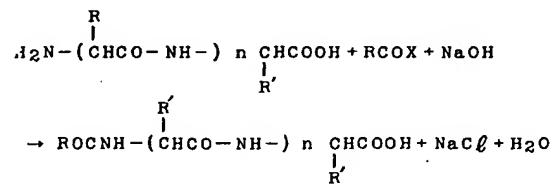
そして、化粧品への応用(配合)の際には、主として水又は、メチル及びエチルプロピルアルコール等の低級アルコール類や、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコ

ール等のポリオール類には可溶であり、従つて、その利用は化粧品の製剤化上から限定せざるを得なかつた。

そこで、本発明者らはシルクプロテインを加水分解して得られるシルクペプタيدが有する保湿性、メラニン生成抑制能と、脂肪酸などが有するエモリエント効果を共有するシルクペプタيدの油溶化について、鋭意研究を続けた結果、シルクペプタيدと有機酸ハロゲナイトとの反応によりアシル化合物を得て、油溶化に成功したものである。

本発明による、その製造法を示せば、シルクペプタيدに例えば脂肪族カルボン酸ハロゲナイト、芳香族カルボン酸ハロゲナイトなどを用いることができる。

これを式示すれば次のとくである。



となる。式中 R は脂肪族又は芳香族カルボン酸残基であり、R' はアルキル基である。さらに X は塩素又は臭素を示す。

本発明におけるシルクペプタيدの上記に示したアシル化法としては、他の物質における、Schotten - Baumann 反応に準拠して行えば良いが、その操作方法について述べれば、次の如くである。

〔製造法例〕

又は糊粉からシルクペプタيدを酸分解、アルカリ分解あるいは酵素分解によつて加水分解されて得られるシルクペプタيد溶液 200 ml に希アルカリ溶液を加えて pH 9.5 ~ 12.0 にし、40 ~ 80 °C の温度でカルボン酸ハロゲナイト約 20 g を約 30 分間 ~ 1 時間程度を以て攪拌下で滴下し、滴下終了後、同温度で更に数時間攪拌する。次いで希硫酸溶液にて pH 4.0 以下にし、離過して末反応物のシルクペプタيدならびに溶媒を除去する。

目的物を水中に分散させたのち、緩やかに攪拌

し、離過して数回水にて洗浄操作を繰り返し、再度、水に分散させた状態で、目的物が可溶な有機溶媒を加えて、抽出させ、再結晶等の方法によつて精製する。

以上の様な方法で得られたシルクペプタيدの新規アシル化合物は淡黄色 ~ 淡黄褐色の結晶体で、水には難溶又は不溶であるも有機溶媒には可溶である。本法で得られたシルクペプタيدの特長は、これより、従来のシルクペプタيدでは、全く溶解されなかつたところの各種の植物油、鉱物油、各種の脂肪酸エステル類に良く溶け、しかもステアリン酸、バルミチン酸などの高級脂肪酸エステル体にも溶解するものとなつた。

〔物性の確認〕

ところで、上記した製造法に準拠して、たとえばシルクペプタيد - ステアリン酸アシル化合物としたとき、その物質の確認試験をシルクペプタيدと対比すれば、一般にシルクペプタيدの確認に用いられているヒューレット反応では赤紫 ~ 青紫を呈する。つまり、シルクペプタيد - ステ

アリン酸アシル化合物を少量試験管にとり、1%水酸化ナトリウム溶液5mlを加えて加温して溶解する。この溶液に5%硫酸銅溶液2~3滴を加えるとき、ペプタイドが存在していると赤紫~青紫を呈するということである。次に、紫外外部吸収スペクトル(アルコール溶液)についてみると、²⁶⁵のラムダーマキシム、ラムダーミニマムは認められず、ただ250~380nmにわたってブロードなショルダーを示す。すなわち、シルクベプタيدの場合ではラムダーマキシムは265nm附近にブロードを示し、ラムダーミニマムは245nmを示すのが特長であるのに対し、シルクベプタيد-ステアリン酸アシル化合物では殆んど紫外外部吸収を認められなく、ただ250~280nmの広範囲にわたって、ブロードなショルダーを示していることが特長である。²⁶⁵(第1図)。

一方、安定性についてみれば、低分子のシルクベプタيدに比べ、そのアシル化合物では、対日光照射や加热条件において、その褐変化現象かなり抑制されることがわかつた。つまり、低分子

のシルクベプタيدを日光及び加热条件下などで、長期間さらすと褐変化が進行していたが、その一つの要因としては、シルクベプタيدの主たる構成アミノ酸であるグリシン、アラニンが糖類と紫外線や熱などに影響を受けて、窒素配糖体となり、次いで、アマドリ転位を起こしてアミノカルボニール反応が終了したとき、褐変化が進行すると考えられている。本発明によつて得られた低分子のシルクベプタيدの脂肪酸アシル化合物においては、こうした着色傾向が著しく改善され、その安定性が向上する。

このような利点は、従来のシルクベプタيدでは到底得られなかつたことであり、これによつて、化粧品などへの処方化(配合)がなされても、その褐変化も改善されると共に、化粧品などの乳化、分散状態なども、化学構造からも理解されるように、界面活性剤としての条件を具備していることから有利である。

次に示す(表1)は、本発明によるステアリン酸化合物と、ラウリン酸化合物とシルクベプタ

ドについて溶解性をみた成績結果である。

(表1) シルクベプタيدと本発明によるシルクベプタيد化合物の溶解性

	シルクベプタيد	シルクベプタيد- ステアリン酸化合物	シルクベプタيد- ラウリン酸化合物
水	S	IS	IS
エタノール	HS	S	S
ブチレングリコール	S	S	S
混効パラフィン	IS	S	S
イソプロピル ミリステート	IS	S	S
オクチルドデシル ミリステート	IS	S	S
オリーブ油	IS	S	S
メタフラン	IS	S	S

(S...可溶、SS...わずかに可溶、HS...溶けにくい、IS...不溶)
但し、シルクベプタيد-脂肪酸化合物の溶解性は加温した時の溶解である。

本発明による脂溶性シルクベプタيدについての製造法は、全て従来から知られている Schotten-Baumann 反応を採用することで可能であるなど、製造法自体はとくに限定する必要もない。又、化粧品に利用する際には、そのスタート原料となるシルクベプタيدは必ずしも精製されてある必要

もない。ただし、分子量が大きいとポリベプタيدのN末端にしか脂肪酸が結合しないことになり、脂肪酸とポリベプタيدの化合物が有機溶媒にも、不溶になるので、ベプタيدの分子量の上限が約3万のポリベプタيدより、下限は約200のジベプタيدであればよい。

しかし、毛髪用としてヘアカラーの如く、毛髪自体に吸収されることを目的とすれば、シルクベプタيد-脂肪酸化合物の分子量が約400~600の方が最適であるので、自ずからシルクベプタيدはトリベプタيدかテトラベプタيدであることが望まれる。又、被膜性を^与えるための有利な処方には、分子量が5,000~30,000が最適である。

チロジナーゼ活性抑制作用については、シルクベプタيدと対比してもその作用は存在しており、熱安定性においても優れている(表2)。

(表2) チロジナーゼ活性抑制作用(メラニン生成抑制能)

物質及び溶解液	黒化形成の有無
レーアスコルビン酸の0.5%水溶液	ナシ
シルクペプタイド(平均分子量10,000)	ナシ
シルクペプタイド(平均分子量10,000)+ステアリン酸の 8%エタノール溶液	ナシ
シルクペプタイド(平均分子量1,000)	ナシ
シルクペプタイド(平均分子量1,000)+ステアリン酸の 8%エタノール溶液	ナシ
ブランク(精製水)	アリ

(※犬…3%、上記濃度…10%、L-チロジン…0.1%
1/15Mリン酸緩衝液(pH 6.5)…66.9%)：A溶液

A溶液20mlを、直径8cmのシャーレに注加して冷却凝固させて、その上に0.5%チロジナーゼ液を流し、37℃の恒温槽中に所定時間放置し、表面の黒化される程度を観察し、チロジナーゼ活性抑制作用の有無について判定した。次に、本発明によるシルクペプタイドの脂肪酸化合物は充分なチロジナーゼ活性抑制作用を示すので、これによつて肌の美白的効果が期待される。

参考処方例を示せば、次の如く、種々の剤形に処方でき、沈殿などの発生及び長期にわたつて堪

変しない。

[参考処方例]

[処方例 1] クリーム

シルクペプタイド-脂肪酸アシル化合物 (ステアリン酸化合物)	5.0g
ミリスチン酸オクチルドデシル	6.0
モノオレイン酸グリセリン	8.5
ラノリンアルコール	3.0
セタノール	2.5
流動パラフィン	7.0
セレン	3.0
香料	1.0
精製水をもつて全量	100.0gとする

[処方例 2] 乳液

シルクペプタイド-脂肪酸アシル化合物 (ステアリン酸化合物)	8.0g
カルボキシポリマー	0.12
グリセリン	20.0
エタノール	8.0
ステアリン酸	0.5

セタノール	0.01
1・3ブチレングリコール	1.0
ミリスチン酸オクチルドデシル	0.2
香料	0.5
精製水をもつて全量	100.0gとする

[処方例 3] リンス

シルクペプタイド-脂肪酸アシル化合物 (ラウリン酸化合物)	10.0g
ポリビニルピロリドン	1.2
水溶性ラノリン	1.0
エデト酸2ナトリウム	0.2
エチルアルコール	4.0
防腐剤	適量
香料	
精製水をもつて全量	100.0gとする

次に、本発明によるシルクペプタイド脂肪酸化合物の5%エタノール溶液の皮膚に対する安全性については、FDA(アメリカ連邦食品医薬品化粧品法)にもとづく安全性試験法)に準拠して、各

種動物により、皮膚一次刺激、眼粘膜刺激、光毒性、接触性アレルギー等について実施するも、何らの毒性も認められず、化粧料への添加において、安全性の高い化合物であることがわかつた。

4. 図面の簡単な説明

第1図はシルクペプタイド-ステアリン酸化合物、シルクペプタイド、ステアリン酸の紫外部吸収スペクトルを示したものである。

Aはシルクペプタイド(分子量1,000~5,000)

Bはシルクペプタイド(分子量1,000~5,000)

Cはステアリン酸

特許出願人

一丸貿易株式会社

代表者 安藤 弘

第/図

